FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1948

THESE

N° 117

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Robert CHEVALIER

Né le 11 Juillet 1920, à Plonevez-Porzay (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le 11 FEV 1948 19..

LE PROBLEME DES LEUCEMIES FAMILIALES

Président : M. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

[illegible]

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **CHEVALIER.**

Prénom : **Robert.**

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

CHEVALIER (Robert). — Le problème des leucémies familiales. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 39 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

CHEVALIER (Robert). — Le problème des leucémies familiales. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 39 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

CHEVALIER (Robert). — Le problème des leucémies familiales. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 39 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

CHEVALIER (Robert). — Le problème des leucémies familiales. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 39 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Robert CHEVALIER

Né le 11 Juillet 1920, à Plonevez-Porzay (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19..

LE PROBLEME DES LEUCEMIES FAMILIALES

Président : M. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. U. V.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN. BENARD (H.).
Cliniques médicales	CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (JUSTIN)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles)
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique	
Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO.
	GATELLIER.
	MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.
	COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	**J. MOREL.**
Secrétaire-adjoint	**M. BRISSIAUD.**

Bibliothécaire en Chef .. **Dr A. HAHN.**

Bibliothécaires ..... **Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.**

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES ENFANTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BENARD

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage respectueux.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE RENNES

A Monsieur le Docteur TAVENNEC
Médecin-Consultant à Quimper

A Monsieur le Docteur G. DESSE

Avec notre reconnaissance.

INTRODUCTION

Depuis la création du terme de « leucémie » (VIRCHOW, 1845, BENNET et CRAIGIE, 1945), d'innombrables travaux ont été consacrés aux symptômes cliniques, aux lésions anatomiques, à l'étiologie et à la pathogénie d'affections qui comptent, à juste titre, parmi les plus graves des hémopathies.

Le cadre des leucémies, tel que l'avaient tracé les premiers auteurs a été notablement élargi; on a appris à connaître les diverses formes du processus leucémique, qui peuvent intéresser toutes les souches de cellules sanguines; les recherches de DI GUGLIELMO et de ses continuateurs ont montré les parentés qui unissent les leucoses aux maladies érythrémiques. Toute une série d'auteurs récents s'orientent de plus en plus vers la conception qui tend à rapprocher les leucémies du cancer, conception qui repose en partie sur l'existence de formes intermédiaires entre ces deux affections, parmi lesquelles nous ne ferons que citer le chlorome, la lucosarcomatose de STERNBERG et la lymphosarcomatose de KUNDRAT.

Au point de vue de l'étiologie des leucémies, il est une notion qui ne semble pas avoir retenu l'attention des auteurs d'une manière suffisante, à savoir la notion des leucémies familiales. Il existe, en effet, un certain nombre d'observations, où le processus leucémique survient chez des membres d'une même famille, apparte-

nant à une même génération ou à plusieurs générations successives.

Les publications sur les leucémies familiales ne sont guère fréquentes; en France, le seul travail dont nous avons pu prendre connaissance, est le mémoire consacré par le Professeur agrégé TURPIN, à la coexistence de sclérodermie et de leucémie. A l'étranger, il faut citer les publications de HIRSCHFELD, PETRI et surtout l'importante étude de VIDEBAEK.

La rareté des études sur les leucémies familiales nous incite à rassembler, dans le présent travail, l'ensemble des notions actuellement connues sur cette importante question. Nous laisserons de côté les faits tirés de la pathologie animale, telle l'existence de souches de souris où les leucémies sont particulièrement fréquentes, pour nous limiter aux données de la clinique humaine.

Comme le fait remarquer VIDEBAEK, dont nous suivrons la classification des observations, il existe dans la littérature un certain nombre de cas où le diagnostic de leucémie n'est pas indiscutable et qui ne peuvent avoir que la valeur d'un indice. Mais à côté d'eux, il nous faudra faire une large place aux cas où le diagnostic peut être posé de manière ferme, l'examen clinique et hématologique ayant été assez complet.

LES OBSERVATIONS DOUTEUSES

Quelques années seulement après la création du terme de leucémie, BIERMER publie la première observation de leucémie chez deux membres d'une même famille. Depuis 1861, date de la publication du travail de BIERMER et jusqu'en 1908, date de la revue d'ensemble de HANZEL, le nombre des cas passe à dix, mais aucune de ces observations ne présente de critères suffisants et nous ne pouvons que nous ranger à l'avis de PETRI (1933), qui leur nie toute valeur démonstrative.

Parmi les observations postérieures à cette date, bon nombre sont encore incomplètes et ne peuvent entrer en ligne de compte.

C'est ainsi que HANZEL (1908) décrit un cas de leucémie aiguë chez un homme de vingt ans; l'étude hématologique de ce malade est faite très complètement et le diagnostic paraît indiscutable, mais le renseignement suivant, lequel l'oncle du sujet serait mort de leucémie aiguë, n'est obtenu que de seconde main et ne saurait être retenu.

De même, BARRENSCHEEN, après avoir décrit en détail un cas de leucémie aiguë chez une femme âgée de trente-huit ans, se contente d'affirmer que son frère est atteint de leucémie lymphoïde, sans fournir les arguments qui justifient ce diagnostic.

Dans une observation de HIRSCHFELD (1925), le caractère familial de la leucémie résulte d'un diagnostic

rétrospectif, fait d'après les informations fournies par la famille.

Nous voudrions montrer combien les erreurs en cette matière sont fréquentes en résumant les observations de VOLLENWEIDER (1914), considérées pendant longtemps comme démonstratives :

Il s'agit de trois enfants issus de parents bien portants et morts à l'âge de sept heures (a), onze jours (b) et trois semaines (c). Voici les protocoles d'autopsie :

a) Ictère très intense, sténose aortique, hypertrophie cardiaque, hépato et splénomégalie, pétéchies cutanées, infiltration hémorragique des muqueuses et des organes. Accumulation diffuse de polynucléaires, lymphocytes et myélocytes dans le foie, la rate, le rein et le pancréas. Augmentation du nombre des leucocytes du sang circulant.

b) Ictère intense, anémie, coloration des urines; adénopathies, hépato et splénomégalie. Aspect histologique comme chez *a*, à ceci près que les infiltrats sont faits en partie d'érythroblastes.

c) Anémie marquée, ictère, pétéchies cutanées. Grosse hépatomégalie, splénomégalie modérée. Hémoglobine 15 pour 100; nombre des leucocytes : 14.000 au mm^3, dont 47 pour 100 de neutrophiles, 48 pour 100 de lymphocytes et 5 pour 100 d'érythroblastes. L'examen histologique des organes ne montre pas de signes de leucémie.

D'après VOLLENWEIDER, le premier des enfants était atteint de leucémie lymphoïde, le deuxième de leucémie myéloïde et le troisième de « leucémie mixte ». Nous avons à peine besoin de faire remarquer que ce diagnostic ne saurait être retenu. En effet, les trois enfants étaient manifestement atteints de maladie hémolytique

et les acquisitions récentes sur l'érythroblastose fœtale expliquent son caractère familial d'une manière satisfaisante.

La même incertitude du diagnostic existe dans un certain nombre de cas plus récents; nous ne faisons que les signaler rapidement.

Dans les observations de ROSENHAUPT (1915), de KORTEWEG (1919), de DELCASTELLO (1925), de MARCIOTTA, le diagnostic n'est certain que dans l'un des cas, l'autre n'ayant pas été examiné par les auteurs respectifs.

SIEGEL (1928) rapporte deux cas de leucémie lymphoïde chez des jumeaux âgés de deux ans et demi, mais les données hématologiques ne sont pas convaincantes.

Dans les cas de KEHLER, NAEGELI, HERING, SEILER, la nature familiale est simplement affirmée, sans détails complémentaires.

L'observation de CURSCHMANN (1936), bien que sommaire, est plus convaincante. Il s'agit d'un sujet mort à l'âge de cinquante ans d'une leucémie lymphoïde chronique indiscutable, vérifiée par l'examen clinique et hématologique, ainsi que par l'autopsie. Or, le fils de ce malade présenta, à l'âge de cinquante-neuf ans, des adénopathies et son examen de sang montra une leucocytose à 28.000 éléments, dont 71 pour 100 de lymphocytes.

Nous ne faisons que mentionner les observations de ARDASHNIKOV (1937), SHIPTON (1938), BOGGIAN (1938), MOHR (1938), GANSSLEN (1940). Dans tous ces travaux, la notion de leucémie n'a été vérifiée que pour un seul des cas considérés comme familiaux et les documents cliniques sont des plus fragmentaires.

Dans le cas de POSTEL (1942), le diagnostic de leucose aleucémique est certain chez une femme âgée de

cinquante-huit ans, mais sa sœur ne présente qu'une hépato-splénomégalie, sans modifications du sang circulant; le myélogramme et le splénogramme ne montrent aucune modification susceptible d'étayer un diagnostic de leucémie.

Cette revue sommaire montre en somme que bien des cas que leurs auteurs considéraient comme démonstratifs, ne permettent pas d'affirmer l'existence de leucémies familiales; on comprend aussi les difficultés qu'on peut éprouver lorsqu'on désire rassembler des cas de leucémie familiale; en effet, tout en étant parmi les hémopathies les plus fréquentes, les leucémies ne sont pas très fréquentes et le nombre des cas utilisables est encore réduit du fait que l'on doit exiger l'authenticité du diagnostic et sa vérification hématologique chez tous les membres de la famille supposés atteints. Aussi, le nombre des observations indiscutables est-il réduit à trente-sept, que nous résumerons ci-dessous.

LES OBSERVATIONS INDISCUTABLES

Sept observations ont été analysées longuement par PETRI, nous ne faisons que les rappeler :

1°. — MAC GAVRAN (1922).

Leucémie lymphoïde chronique chez un homme, dont deux neveux sont atteints de leucémie chronique, lymphoïde dans un cas, myéloïde dans l'autre.

2°. — ROSENOW (1925).

Leucémie lymphoïde chronique chez un homme et chez sa fille.

3°. — SCHERESCHEWSKY (1926).

Leucémie lymphoïde chronique chez un homme et chez sa sœur.

4°. — VERCELLOTTI (1926).

Leucémie lymphoïde chronique chez une femme et chez son frère.

5°. — WEISS (1927).

Leucémie lymphoïde chronique chez une femme et chez son fils, ainsi que chez son frère et chez la fille de celui-ci.

6°. — RICITELLI et RAGNOTTI (1927).

Leucémie lymphoïde chronique chez un homme et chez sa fille.

7°. — Dameshek, Savitz, Arbor (1929).

Leucémie lymphoïde chronique chez deux frères.

8°. — Petri (1933).

Il s'agit de deux frères, l'un âgé de cinquante-deux ans (a), l'autre de cinquante-et-un ans (b) au moment du début de l'affection.

a) Adénopathies multiples, sans splénomégalie. 461.600 leucocytes au mm3, dont 98 pour 100 de lymphocytes; formule sanguine sans changement jusqu'à la mort.

b) Adénopathies superficielles, hépato-splénomégalie, 31.000 leucocytes au mm3, dont 83 pour 100 de lymphocytes; réaction lymphoblastique importante deux mois avant la mort.

9°. — Morawitz (1933).

Leucémie lymphoïde chez deux frères :

a) Cinquante-sept ans, adénopathies généralisées; 119.000 leucocytes au mm3, dont 90 p. 100 de lymphocytes.

b) Cinquante-neuf ans, adénopathies, hépato-splénomégalie. 205.000 leucocytes au mm3, dont 99 pour 100 de lymphocytes.

10°. — Steiner (1933).

Leucémie lymphoïde chez un homme, leucémie myéloïde chez son frère.

a) Cinquante ans, adénopathies généralisées, splénomégalie, 23.000 leucocytes au mm3, aspect leucémique d'un ganglion lymphatique prélevé par biopsie.

b) Cinquante-huit ans, splénomégalie; 28.000 leucocytes au mm3, aspect typique de leucémie myéloïde, amélioration par la radiothérapie.

11°. — Wüllenweber (1937).

Leucémie myéloïde chronique chez une femme, leucémie lymphoïde chronique chez sa sœur.

a) Cinquante-quatre ans, splénomégalie, 108.000 leucocytes au mm3, dont 52 pour 100 de myélocytes.

b) Cinquante-six ans, adénopathies cervicales, axillaires et inguinales, hépatomégalie, splénomégalie. 74.000 leucocytes au mm3, dont 93 pour 100 de lymphocytes.

12°. — Schnyder (1937).

Leucémie aiguë chez une jeune fille (a) et chez la fille de sa cousine (b).

a) Dix-neuf ans, panaris, leucocytes 4.970 au mm3, dont 34 pour 100 de myéloblastes; infiltration myéloïde des organes vérifiée à l'autopsie.

b) Six ans, anémie sévère, splénomégalie, purpura hémorragique, adénopathies modérées, leucocytes 16.500 au mm3, dont 71 pour 100 de myéloblastes.

13°. — Ardashnikov (1937).

Leucémie myéloïde chronique chez un homme, leucémie lymphoïde chronique chez son oncle.

a) Trente ans, hépatomégalie, splénomégalie, adénopathies. 147.800 leucocytes au mm3, dont 22 pour 100 de myéloblastes, 2 pour 100 de promyélocytes et 5 pour 100 de myélocytes. Diagnostic confirmé par l'autopsie.

b) Soixante ans, adénopathies volumineuses, hépato-splénomégalie. 70.000 leucocytes au mm3, dont 90 pour 100 de lymphocytes.

14°. — Shipton (1938).

Leucémie aiguë chez une femme et chez son fils.

a) Cinquante ans, œdèmes, hépatomégalie. 21.000, puis 188.000 leucocytes au mm3, dont 82-95 pour 100 de myéloblastes. Diagnostic confirmé par l'autopsie.

b) Quinze ans, anémie sévère, épistaxis, fièvre irrégulière. Aspect leucémique des frottis de sang; diagnostic confirmé par l'autopsie.

15°. — Gottlebe (1938).

Leucémie aiguë chez deux sœurs.

a) A l'âge de soixante ans, syndrome hémorragique, fièvre, lésions bucco-pharyngées. 2.350 à 4.050 leucocytes par mm3, dont 49 pour 100 de myéloblastes.

b) A l'âge de soixante ans, splénomégalie, adénopathies modérées, ulcérations buccales. 18.900 leucocytes au mm3, dont 97 pour 100 de myéloblastes.

16°. — Laub (1939).

Leucémie aiguë chez une femme et chez sa fille, survenues à quinze ans d'intervalle.

a) A l'âge de trente-trois ans, syndrome hémorragique; 32.700. puis 250.000 leucocytes au mm3, dont 80 pour 100 d'éléments myéloïdes; diagnostic vérifié à l'autopsie.

b) A l'âge de vingt-six ans, angine; 4.600 leucocytes au mm3, dont 90 pour 100 de myéloblastes; 74 pour 100 de myéloblastes dans la moelle sternale. Diagnostic vérifié à l'autopsie.

17°. — Delcastello (1939).

Un cas de leucémie lymphoïde dans la famille dont certains membres ont été étudiés par Weiss (n° 5).

Femme âgée de quarante-huit ans; un frère et une sœur morts de leucémie lymphoïde. Hépato-splénomégalie. 140.000 leucocytes au mm3, dont 95 pour 100 de lymphocytes.

18°. — Jelke (1940).

Leucémie aiguë chez deux jumeaux, âgés de cinq mois.

a) Hémorragies gingivales, hépato-splénomégalie; 735.000 leucocytes au mm3, dont 17 pour 100 de lymphoblastes, 29 pour 100 de gros lymphocytes, 52 pour 100 de petits lymphocytes. Diagnostic vérifié par la ponction sternale et par l'autopsie.

b) Anémie sévère, avec convulsions; hépato-splénomégalie; 102.700 leucocytes au mm3, dont 9 pour 100 de lymphoblastes, 22 pour 100 de gros lymphocytes, 69 pour 100 de petits lympho-

cytes. Diagnostic vérifié par la ponction sternale et par l'autopsie.

19°. — Maack (1940).

Leucémie lymphoïde chez deux frères; un troisième est atteint de carcinome.

a) Agé de soixante-trois ans; adénopathies, splénomégalie; 45.400 leucocytes au mm3, dont 94 pour 100 de lymphocytes.

b) Agé de quarante-six ans; adénopathies, splénomégalie; 25.000 leucocytes au mm3, dont 100 pour 100 de lymphocytes.

20°. — Bichel (1940).

Leucémie myéloïde, considérée au début comme une anémie achrestique, chez un homme; leucémie aiguë chez sa sœur.

a) Agé de trente-deux ans; en traitement depuis deux ans pour anémie hyperchrome; au cours du traitement, apparition d'une splénomégalie, augmentation du nombre des leucocytes (1.430.000 éléments au mm3, formule de leucémie aiguë). Diagnostic confirmé à l'autopsie.

b) Agée de vingt-sept ans; ulcérations amygdaliennes, adénopathies, syndrome hémorragique. 64.000 leucocytes au mm3, dont 70 pour 100 de « cellules souches ». Diagnostic confirmé à l'autopsie.

21°. — Cotti (1941).

Leucémie myéloïde chronique chez une femme, chez sa fille et leucémie lymphoïde chez le petit-fils d'une de ses sœurs.

a) Agée de quarante-cinq ans; leucocytes 80.000, dont 5 pour 100 de myéloblastes, 4 pour 100 de promyélocytes, 24 pour 100 de myélocytes neutrophiles. Diagnostic confirmé à l'autopsie.

b) Agée de vingt-trois ans, splénomégalie, hépatomégalie; 69.000 leucocytes au mm3, dont 3 pour 100 de myéloblastes; neuf mois après, une série de radiothérapie, 84.000 leucocytes, dont de nombreuses formes immatures.

c) Agé de cinq ans; adénopathies cervicales, hépato-splénomégalie, 30.000 leucocytes, dont 90 pour 100 de lymphocytes. Deux

mois plus tard, 6.600 leucocytes, dont 99 pour 100 de lymphocytes; mort peu de temps après.

22°. — Lossen (1942).

Leucémie myéloïde chronique chez un homme, leucémie aiguë chez son fils.

a) Agé de soixante-six ans; splénomégalie importante. 151.000 leucocytes au mm3, dont 18 pour 100 de myéloblastes, 20 pour 100 de myélocytes.

b) Agé de vingt-neuf ans; méloena, hépatomégalie; 171.000 leucocytes au mm3, dont 87,5 pour 100 de myéloblastes. Diagnostic confirmé à l'autopsie.

23°. — Hornbacker (1942).

Leucémie chronique chez trois sœurs.

a) Agée de trente-neuf ans; adénopathies; 18.000 leucocytes au mm3, dont 70 pour 100 de lymphocytes. Mort après un an d'évolution, pas d'autopsie.

b) Agée de cinquante-cinq ans; 36.800 leucocytes au mm3, dont 80 pour 100 de lymphocytes; morte après un an et demi, pas d'autopsie.

c) Splénomégalie importante chez une femme âgée de cinquante-cinq ans; 162.000 leucocytes au mm3, dont 8,5 pour 100 de myéloblastes et 30 pour 100 de myélocytes. Perdue de vue.

24°. — Meikle (1944).

Leucémie monocytaire aiguë chez un homme et leucémie myéloblastique aiguë chez sa sœur, survenues à deux ans d'intervalle.

a) Agée de quarante-six ans; adénopathies cervicales, hépatomégalie; 201.000 leucocytes au mm3, dont 86,5 pour 100 de monocytes et 2,5 pour 100 de monoblastes. Mort, pas d'autopsie.

b) Agé de quarante-trois ans; syndrome hémorragique, adénopathies; 88.000 leucocytes au mm3, dont 92,5 pour 100 de myéloblastes. 92 pour 100 de myéloblastes dans la moelle sternale; mort, pas d'autopsie.

25°. — Hogreffe (1945).

Leucémie myéloïde chronique chez une femme et chez sa sœur ; le fils de cette dernière est atteint de plasmocytome.

a) Agée de quarante-trois ans ; adénopathies cervicales, hépato-splénomégalie ; 12.000 leucocytes au mm3, dont 2,6 pour 100 de myéloblastes et 11,6 pour 100 de myélocytes neutrophiles. Peu de temps avant la mort, qui se produisit au bout de cinq ans d'évolution, 5.720 leucocytes au mm3, dont 52,5 pour 100 de cellules myéloïdes immatures.

b) Agée de quarante ans ; syndrome hémorragique, splénomégalie ; 6.400 leucocytes au mm3, dont 15 pour 100 de myéloblastes et 14 pour 100 de myélocytes. Peu de temps avant la mort, qui se produisit au bout d'un an, 50.000 leucocytes au mm3 dont 66 pour 100 de myéloblastes ; diagnostic confirmé à l'autopsie.

26°. — Rohr (1945).

Leucémie myéloïde chronique chez un homme et chez son fils.

a) Agé de soixante-trois ans ; splénomégalie énorme, 156.000 leucocytes au mm3, dont 2,5 pour 100 de myéloblastes et 22 pour 100 de myélocytes.

b) Agé de vingt-cinq ans ; leucose aleucémique avec infiltration cutanée, 37.400 leucocytes au mm3, dont 27 pour 100 de myéloblastes.

27°. — Rohr (1945).

Leucémie lymphoïde chronique, chez une femme, leucémie lymphoïde chronique chez sa sœur et leucémie myéloïde chez sa fille.

a) Agée de cinquante-huit ans, adénopathies cervicales, splénomégalie ; 32.000-150.000 leucocytes au mm3, dont 50-60 pour 100 de lymphocytes ; diagnostic confirmé à l'autopsie.

b) Agée de soixante-deux ans, ombres hilaires très étendues, 40.000 leucocytes au mm3, dont 80 pour 100 de lymphocytes ; diagnostic confirmé à l'autopsie.

c) Agée de quarante-sept ans, splénomégalie importante ; 300.000

leucocytes au mm3, dont 42,5 pour 100 de myélocytes. Diagnostic confirmé à l'autopsie.

28°. — VIDEBAEK (1947).

Leucémie myéloïde chronique chez deux sœurs.

a) Agée de soixante-trois ans; syndrome hémorragique, grosse splénomégalie, adénopathie axillaire gauche; 140.600 leucocytes au mm3, dont 10,5 pour 100 d myéloblastes et 9,7 pour 100 de myélocytes neutrophiles. Mort au bout de deux ans, diagnostic vérifié à l'autopsie.

b) Agée de quarante-deux ans; splénomégalie considérable; 60.000 leucocytes au mm3, dont 12 pour 100 de myélocytes. Diagnostic confirmé à l'autopsie.

29°. — VIDEBAEK (1947).

Leucémie lymphoïde chronique chez une femme et leucémie myéloïde chronique chez sa fille.

a) Agée de soixante-neuf ans; adénopathies généralisées, splénomégalie; leucocytes 139.000 au mm3, dont 98 pour 100 de lymphocytes; diagnostic vérifié à l'autopsie.

b) Agée de quarante-neuf ans; splénomégalie marquée, hépatomégalie modérée, 95.000 leucocytes au mm3, dont 1,5 pour 100 de promyélocytes et 26,5 pour 100 de myélocytes neutrophiles; diagnostic confirmé par la ponction sternale et par l'autopsie.

30°. — VIDEBAEK (1947).

Leucémie myéloïde aiguë chez une femme et chez sa cousine.

a) Agée de quarante-neuf ans; hépato-splénomégalie importante; 2.700 leucocytes au mm3, dont 12,5 pour 100 de myéloblastes et 2,5 pour 100 de myélocytes; peu avant la mort, 52 pour 100 de myéloblastes dans le sang circulant.

b) Agée de quarante-six ans; stomatite, poussées fébriles; 5.080 leucocytes au mm3, dont 54 pour 100 de myéloblastes. Mort au bout de deux mois, pas d'autopsie.

31°. — VIDEBAEK (1947).

Leucémie aiguë chez un homme et chez son neveu.

a) Agé de cinquante-neuf ans; adénopathies multiples et hépatomégalie importante; 28.700 leucocytes au mm3, dont 96 pour 100 de cellules lymphoïdes immatures; mort au bout de deux mois, pas d'autopsie.

b) Agé de trente-huit ans; syndrome hémorragique hépatosplénomégalie; 1.760 leucocytes au mm3, dont 84 pour 100 de cellules souches; mort au bout d'un mois, pas d'autopsie.

32°. — VIDEBAEK (1947).

Leucémie myéloïde aiguë chez une femme et chez sa nièce.

a) Agée de cinquante-trois ans; syndrome hémorragique, hépatosplénomégalie; 54.000 leucocytes au mm3, dont 5 pour 100 de myéloblastes et 87 pour 100 de myélocytes; diagnostic vérifié par l'autopsie.

b) Agée de vingt-neuf ans; asthénie sans autres manifestations; 63.200 leucocytes au mm3, dont 92 pour 100 de cellules souches; morte au bout d'un mois, diagnostic vérifié à l'autopsie.

33°. — VIDEBAEK (1947).

Leucémie aiguë chez une jeune fille et leucémie myéloïde chronique chez une fille de la sœur de sa grand'mère maternelle.

a) Agée de vingt mois; syndrome hémorragique, adénopathies généralisées, splénomégalie importante; 83.400 leucocytes au mm3 dont 61 pour 100 de cellules souches; mort au bout de deux mois, pas d'autopsie.

b) Agée de trente-quatre ans; asthénie; 88.000 leucocytes au mm3, dont 8 pour 100 de myéloblastes et 47 pour 100 de myélocytes; amélioration à la suite d'un traitement radiothérapique.

34°. — VIDEBAEK (1947).

Leucémie myéloïde chronique chez une femme et leucémie aiguë chez son petit-fils.

a) Agée de cinquante-sept ans; adénopathies modérées généralisées, splénomégalie discrète, 14.000 leucocytes au mm3, dont

71 pour 100 de lymphocytes; trois ans après, un examen de sang montre 86.000 leucocytes au mm3, dont 91 pour 100 de lymphocytes.

b) Agé de quatorze ans; angine, puis adénopathies modérées, syndrome hémorragique, splénomégalie; 5.920 leucocytes au mm3, dont 98 pour 100 de cellules souches; mort au bout de deux mois et demi, diagnostic vérifié à l'autopsie.

35°. — Videbaek (1947).

Leucémie à cellules souches chez un homme jeune et leucémie myéloïde chronique chez le frère de son grand-père paternel.

a) Agé de vingt-huit ans; adénopathies généralisées, splénomégalie importante; 107.000 leucocytes au mm3, présence à peu près exclusive de lymphocytes; 70 pour 100 de cellules souches dans le myélogramme; mort au bout de quatre mois, pas d'autopsie.

b) Agé de soixante-quinze ans; hépato-splénomégalie; 270.000 leucocytes au mm3, dont 4 pour 100 de myéloblastes et 22 pour 100 de myélocytes; mort au bout de trois ans, pas d'autopsie.

36°. — Videbaek (1947).

Leucémie myéloïde chronique chez une femme, leucémie lymphoïde chronique chez un frère de son grand-père paternel.

a) Agée de vingt-trois ans; splénomégalie modérée; améliorée par radiothérapie; deux ans après, 144.000 leucocytes au mm3, dont 11 pour 100 de myéloblastes et 40 pour 100 de myélocytes neutrophiles; mort au bout de trois ans; pas d'autopsie.

b) Agé de soixante-dix ans; adénopathies généralisées; 57.000 leucocytes au mm3, dont 93 pour 100 de lymphocytes; mort après quatre ans, pas d'autopsie.

37°. — Videbaek (1947).

Leucémie à cellules souches chez un jeune garçon et leucose aleucémique chez un frère de sa grand-mère maternelle.

a) Agé de six ans; adénopathies généralisées, splénomégalie; 7.680 leucocytes au mm3, dont 85 pour 100 de cellules-souches;

mort au bout de cinq semaines, diagnostic vérifié à l'autopsie.

b) Agé de quarante-quatre ans ; syndrome hémorragique, grosse hépato-mégalie ; 4.300 leucocytes au mm3, dont 80 pour 100 de lymphocytes ; mort au bout de trois mois, pas d'autopsie.

38°. — VIDEBAEK (1947).

Leucémie myéloïde chronique chez un homme, leucémie lymphoïde chronique chez sa sœur et un de ses neveux, leucémie aiguë à éosinophiles chez son petit-fils.

a) Agé de cinquante-quatre ans ; hospitalisé pour fatigue et adénopathies ; hépato-splénomégalie importante ; 428.800 leucocytes au mm3, cellules myéloïdes immatures très nombreuses. Mort au bout d'un an, pas d'autopsie.

b) Agée de soixante-dix ans ; asthénie croissante, adénopathies axillaires volumineuses, hépato-splénomégalie ; 639.200 leucocytes par mm3, formule leucocytaire faite presque exclusivement de lymphocytes ; mort au bout de deux ans, pas d'autopsie.

c) Agé de quarante-huit ans ; adénopathies multiples ; 126.000 leucocytes au mm3, dont 97 pour 100 de lymphocytes ; mort au bout de deux ans, pas d'autopsie.

d) Agé de sept ans ; adénopathies discrètes ; 50.000-165.000 leucocytes au mm3, dont 80 pour 100 d'éosinophiles ; mort en onze semaines ; à l'autopsie, infiltration éosinophilique très intense localisée à la moelle osseuse.

ETUDE SYNTHETIQUE

Mises à part les observations incomplètes, que nous n'avons signalées que pour mémoire, la littérature médicale fournit en somme trente-sept cas de familles atteintes de leucémies (les cas mentionnés sous les n° 5 et 17 concernent des membres d'une même famille et nous les avons séparés pour respecter l'ordre chronologique).

Lorsqu'on étudie la fréquence du processus leucémique dans une famille donnée, on peut dresser le tableau suivant :

Nombre des membres atteints	Nombre des cas
2	31
3	4
2	2

On voit donc que la coexistence de plus de deux cas au sein d'une famille est très rare.

Quant au nombre de générations intéressées par le processus leucémique, les observations peuvent être ainsi résumées :

Nombre de générations atteintes	Nombre des cas
1	16
2	15
3 (consécutives)	2
3 (dont une indemne)	4

Dans dix-neuf cas, la maladie frappe des frères et sœurs; il existe deux observations de leucémie chez des jumeaux et un cas où les trois enfants d'un ménage sont atteints. Dans onze cas, l'affection existe chez les parents des malades.

Toutes les formes de leucémie peuvent revêtir le caractère familial, mais les leucémies monocytaires et les leucémies à éosinophiles ne sont représentées que par un cas sur un total de quatre-vingt deux sujets.

La fréquence des différentes formes par familles se présente de la manière suivante :

Nature de la leucémie	Nombre des familles
Lymphoïde pure	10
Myéloïde pure	3
Leucémie aiguë	9
Lymphoïde et myéloïde . .	8
Monocytaire aiguë	1
Lymphoïde aiguë	1
Myéloïde aiguë	5

On voit que dans vingt-deux familles, sur un total de trente-sept, le type de leucémie reste le même chez tous les membres, alors que dans les quinze autres on rencontre différents types de leucémie.

Le cas résumé sous le n° 38 est remarquable par la diversité des lésions sanguines observées.

Il faut d'ailleurs remarquer que la plupart des familles où le processus leucémique revêt le même aspect, présentent deux cas; ce n'est que dans l'observation de Weiss-Delcastello (5-17) que l'on rencontre quatre membres d'une famille atteints de leucémie lymphoïde.

Dans toutes les autres observations comportant plus de deux individus atteints, il existe au moins deux formes différentes de leucémie.

La lecture des observations met en évidence une autre particularité, à savoir la fréquence de la leucémie lymphoïde.

VIDEBAEK, qui envisage non pas la répartition par familles, mais celle par cas individuels, donne le tableau suivant :

Nature du processus	Hommes	Femmes	Total	p. 100
L. lymphoïde chronique	21	14	35	43
L. myéloïde chronique	8	12	20	24
L. aiguë	10	16	26	32
L. monocytaire	1	—	1	1
Total	40	42	82	100

Il est très intéressant de comparer ces fréquences relatives à celles des cas sporadiques de leucémie; nous ne pouvons mieux faire que de reproduire le tableau dressé par le même auteur, qui concerne des sujets vivant dans le même pays et examinés dans les mêmes conditions qu'un grand nombre de sujets atteints de leucémie familiale :

Nature du processus	Hommes	Femmes	Total	p. 100
L. lymphoïde chronique ..	74	53	127	41
L. myéloïde chronique	33	46	78	26
L. aiguë	53	49	102	33
L. monocytaire	—	2	2	1
Total	160	150	310	100

Malgré la différence du nombre des cas, les deux statistiques sont très comparables, surtout du fait que tous les documents cliniques et hématologiques ont été revus par le même auteur.

Or on constate, en juxtaposant les deux tableaux, que la fréquence des différentes formes de leucémie est identique dans les cas familiaux et dans les cas sporadiques. Mieux encore, la prédominance des diffé-

rents types de leucémie dans un sexe est respectée : la leucémie lymphoïde chronique est plus fréquente chez l'homme, la leucémie myéloïde chronique chez la femme et ceci qu'il s'agisse des cas familiaux ou des cas sporadiques.

La comparaison de l'âge moyen auquel se manifestent les différentes formes de leucémie, faite par VIDEBAEK, prouve que l'âge moyen d'apparition de la maladie est plus avancé dans les cas sporadiques que dans les cas familiaux, lesquels se manifestent en général chez des sujets plus jeunes; cette particularité des cas familiaux se retrouve dans toutes les formes de leucémie.

On peut évidemment se demander dans quelle mesure la coexistence d'un processus leucémique chez deux membres d'une même famille n'est pas accidentelle; cette éventualité n'est pas à rejeter, parce que les leucémies ne sont, malgré tout, pas des affections exceptionnelles. Mais lorsqu'on envisage les cas des familles où le processus se manifeste dans deux ou dans trois générations, ainsi que les observations chez des jumeaux, on est bien obligé d'envisager la possibilité de la nature familiale de ces cas. Notons d'ailleurs que la statistique de la fréquence familiale, calculée par VIDEBAEK, en se basant sur ses cas personnels, est de 7,6 pour 100, c'est-à-dire égale à celle des cas familiaux d'anémie pernicieuse.

Si l'hypothèse d'une leucémie familiale doit donc être envisagée très sérieusement, il ne peut pas être question de rattacher chaque variété à un gène déterminé; la coexistence de cas d'allure très différente dans une même famille permet tout au plus d'émettre l'hypothèse d'un gène leucémique commun, ne déterminant pas la forme anatomo-clinique de la maladie.

Le mode de transmission de ce gène leucémique nous semble impossible à élucider; VIDEBAEK estime que la

transmission récessive et la dominance simple ne semblent pas probables; il penche vers l'hypothèse d'une dominance irrégulière.

En réalité, cette conclusion nous paraît quelque peu osée; qu'il nous suffise de faire remarquer que, sur les trente-sept familles, huit seulement sont représentées par trois générations et que seuls les membres malades ont été examinés complètement. On comprend la difficulté d'une conclusion basée sur un matériel aussi réduit; quant aux observations ne concernant que des membres d'une ou de deux générations, elles sont évidemment d'un bien faible secours pour l'étude génétique.

CONCLUSIONS

A côté d'un certain nombre d'observations incomplètes et douteuses, la littérature médicale comporte l'histoire clinique et hématologique de trente-sept familles dont plusieurs membres sont morts de leucémie. Cette constatation pose le problème de l'existence de leucémies familiales.

Lorsqu'on étudie les manifestations cliniques et hématologiques observées chez ces malades — le nombre total des sujets atteints est de quatre-vingt deux — on constate que, bien souvent, le même processus leucémique se manifeste chez tous les malades appartenant à une même famille; ceci n'est cependant exact que pour les familles ne comportant que deux cas de leucémie. Lorsque le nombre des cas dépasse trois, on trouve au contraire une certaine variation, les cas observés reproduisant au moins deux des formes hématologiques classiques.

La fréquence relative des différentes formes est la même dans les cas sporadiques et dans les cas familiaux. On retrouve même une prédominance analogue suivant le sexe.

Lorsqu'on considère l'âge moyen des malades, il apparaît que les cas familiaux de leucémie se manifestent en général chez des sujets plus jeunes que les cas sporadiques.

Il va de soi que les caractères cliniques et hématologiques des leucémies ne subissent pas de modifications du fait de leur nature familiale; les signes physiques sont les mêmes que dans les cas sporadiques; il en va de même des manifestations hématologiques; l'évolution enfin, se fait dans les mêmes délais.

Il semble assez difficile, dans l'état actuel de nos connaissances, de se prononcer avec fermeté sur les leucémies familiales. En effet, le nombre des familles atteintes n'est pas considérable; la plupart des observations anciennes ne sont pas utilisables et sur les trente-sept à retenir, huit seulement comportent des cas étagés sur trois générations.

Dans ces conditions, on peut même se demander si les cas dits familiaux ne représentent pas simplement des coïncidences. Il ne semble pas en être ainsi et les cas où trois générations successives sont atteintes ne manquent pas de valeur démonstrative.

Quant au mode de transmission des leucémies familiales, on ne saurait émettre que des hypothèses. La coexistence, dans une même famille, de formes différentes, permet d'envisager l'hypothèse d'un gène leucémique commun, non spécifique du type de leucémie. On a admis sa transmission suivant le mode dominant irrégulier; le petit nombre de cas utilisables rend cette affirmation particulièrement hypothétique.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BENARD

Vu et Permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

ARDASHNIKOV. — *J. Hyg.*, 1937, 37, 286.

BICHEL. — *Acta Med. Scand.*, 1940, 54, 578.

COTTI. — *Haematologica*, 1941, 23, 1107.

DECASTELLO. — *Med. Klin.*, 1939, 35, 1255.

GREENE. — *New-York Med. J.*, 1888, 47, 144.

HANZEL. — *Wien. Klin. Wschr.*, 1908, 21, 594.

WOEHLER. — *Klin. Wschr.*, 1928, 7, 1186.

LAUB. — *Schw. Med. Wschr.*, 1939, 69, 71.

MC GAVRAN. — *Am. J. Med. Sc.*, 1922, 164, 545.

NAEGELI. — *Blutkrankheiten*, Berlin, 1931.

PETRI. — *Acta Pathol. Microb. Scand.*, 1933, 10, 333.

RICCITELLI, RAGNOTTI. — *Ann. Fac. Med. Univ. Perugia*, 1927, 30, 25.

RÖHR. — *Helv. Med. Acta*, 1945, 12, 475.

SCHEMM. — *Amer. J. Med. Sc.*, 1941, 199, 167.

SCHNYDER. — *Schw. Med. Wschr.*, 1937, 18, 316.

SHIPTON. — *Med. J. Austral.*, 1938, 25, 116.

TURPIN. — *Presse Médicale*, 1944, 52, 51.

VIDEBAEK. — *Acta Med. Scand.*, 1947, 127, 26.

VOLLENWEIDER. — *Thèse, Zurich*, 1914.

WEISS. — *Wien. Arch. Inn. Med.*, 1927, 14, 303.

WULLENWEBER. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1937, 63, 488.

IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S